

Journal of Surgery

[Jurnalul de Chirurgie]

Review Article Open Access

Clinical importance of predictive markers of colorectal cancer: a review of literature

A.Ursu

Catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi", USMF „Nicolae Testemiţanu", Chişinău, Republica Moldova

Abstract

Introduction. Colorectal cancer (CRC) is a public health problem with a significant negative impact on morbidity and mortality. Detecting early lesions by implementing an effective screening program would save a significant part of the resources that would be spent to treat patients in advanced, incurable stages of the disease. **Material and methods.** In order to realize the purpose of this article we selected the bibliographic sources from the PubMed, Academic, Medline, Hindawi databases by the following keywords: colorectal cancer, screening, genomic markers. The collected data were analyzed, compared and synthesized. **Results.** After processing the information, according to the search criteria 1248 articles on the predictive markers of colorectal cancer were found. The final bibliography contains 42 sources which were considered relevant for the development of the subject of this article. Thus, there were determined the correlation between the manifestations of the pathologies of the colon and endoscopic clinical predictors of malignant neoplasia. The informativity of CRC predictive genomic markers has been demonstrated: CEA, CA 19-9, CA 242, CA 50, molecular markers, which have contributed to the early consolidation of diagnosis and early initiation of treatment of these neoplasias. **Conclusions.** This review reveals the effectiveness of clinical and biological methods for early diagnosis of CRC, which would reduce mortality and improve the life quality of survivors.

Keywords: Colorectal cancer, screening, genomic markers, microbial markers

Introducere

Cancerul colorectal este o problemă de sănătate publică majoră atât la nivel global, regional, cât şi naţional [1]. Creşterea lentă, dar constantă a incidenţei maladiilor oncologice în majoritatea ţărilor lumii serveşte un motiv ponderabil în majorarea mortalității generale și desigur invalidizării populației atât a celei apte de muncă, cât și a populației în întregime La momentul actual mortalitatea oncologică deţine locul II în ţările Europene după accidentele sistemului cardiovascular, fiind urmat de traumatismul de diferite cauze. Cancerul colorectal (CCR) reprezintă una dintre cele mai frecvente maladii neoplazice în majoritatea ţărilor de pe glob. CCR constituie o cauză majoră de morbiditate, mortalitate şi invaliditate prin afectarea în diferite ţări de la 1 din 20 la 1 din 30 locuitori. CCR este a doua cauză de deces prin cancer, la ambele sexe în Europa [2]. Neoplaziile maligne colorectale au devenit o problemă importantă de sănătate publică în majoritatea ţărilor din Europa, America, dar şi din Asia (Japonia, Honkong, Singapoore), unde tradiţional această maladie era destul de rar întâlnită [3]. Global reprezintă a 3-a cauză de deces după cancerul pulmonar şi gastric, la concurenţă cu un alt cancer - cancerul mamar în SUA care este a doua cauză de deces după cancerul pulmonar.

Materiale şi Metode

Pentru realizarea acestui articol am studiat sursele bibliografice din bazele de date on-line MEDLINE, PubMed și Hindawi. Căutarea a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie: cancer colorectal, screening, markeri genomici, markeri microbieni. A fost colectată și procesată informația despre tipurile markerilor predictori ai CCR, manifestările clinice caracteristice stadiilor timpurii ale CCR, metodele de depistare a markerilor, datele colectate fiind analizate, comparate și sintetizate.

Rezultate

Prelucrarea articolelor din bazele de date on-line, în concordanță cu criteriile de căutare, au evidențiat 1248 de titluri despre markerii predictori ai CCR. Bibliografia finală cuprinde 42 de surse care au evidențiat și demonstrat rolul markerilor genomici și microbieni în depistarea precoce a CCR. Sursele au fost utilizate pentru dezvoltarea și realizarea ideilor principale ale acestei tematici.

Incidența CCR

La nivel mondial, în 2012 au fost înregistrate 14,1 milioane de cazuri noi de cancer, iar 8,2 milioane de persoane au decedat în urma acestei maladii. Experţii estimează că, până în anul 2025, incidenţa prin cancer la nivel global va creşte la 19,3 milioane, iar decesele vor atinge cifra de circa 11,4 milioane. Riscul de a dezvolta cancer înainte de vârsta de 75 de ani poate atinge în unele ţări 35% (mai mult de 1 din 3 persoane). Costul economic total al cancerului la nivel global în 2010 a fost estimat la circa 1160 de miliarde de dolari SUA.

Corresponding author: A.Ursu Catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi", USMF „Nicolae Testemiţanu", Chişinău, Republica Moldova ballu883@gmail.com

Received October 29, 2019; **Accepted** November 28, 2019; Mars 25, 2020

Citation: A. Ursu. Clinical importance of predictive markers of colorectal cancer: a review of literature Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2020; 16(1): 23-29 [Article in Romanian]

Copyright: © 2020 Ursu A. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Agenția pentru Cercetare în Sănătate și Calitate (AHRQ) estimează că costurile medicale directe (toate costurile de îngrijiri de sănătate) pentru cancer în SUA în anul 2011 au constituit 88,7 miliarde de dolari SUA (circa 0,6% din PIB). În Europa în 2012 au fost înregistrate 3,5 milioane de cazuri noi de cancer şi 1,9 milioane de decese cauzate de cancer cu diferenţe geografice semnificative.

Mortalitatea prin neoplasme este responsabilă pentru circa 20% din decesele din regiune, variind de la circa 5% în unele ţări europene până la mai mult de 30% în altele. Cea mai înaltă incidenţă prin cancer în Europa este cea prin cancer pulmonar, urmată de cel mamar, de colon şi de prostată (tendinţă prognozată că se va păstra), iar cele mai frecvente cauze de deces prin cancer sunt de cel pulmonar, de colon şi de stomac [4]. Supravieţuirea globală (toate stadiile) de peste 5 ani constituie 46,4% în cancerul colonic şi 43,6% în cancerul rectal. Acest indicator puţin satisfăcător este condiţionat de rata redusă a depistării precoce a acestei maladii. Depistarea tardivă a cancerului colorectal rămâne destul de frecventă, acesta fiind depistat în stadiul III în 40,5% şi în stadiul IV în 36,6% cazuri, iar cancerul rectal, respectiv, în stadiul III în 30,5% şi în stadiul IV în 30,9% cazuri. Depistarea cancerului în stadii tardive necesită cheltuieli mari pentru tratament, pentru reabilitarea pacienţilor cu rezultate slabe în ceea ce priveşte supravieţuirea. Creşterea prognozată a incidenţei cancerului colorectal pe parcursul anilor viitori necesită implementarea unor noi metode de depistare precoce a CCR [5].

Screening-ul CCR

Studii organizate în ceea ce priveşte screening-ul cancerului colorectal au demonstrat potenţialul său de a reduce incidenţa prin tratarea leziunilor precanceroase, cât şi mortalitatea prin tratarea stadiilor incipiente, creşterea supravieţuirii. În cazul cancerului colorectal sunt folosite, de obicei, 5 teste pentru screening: 1) tuşeul rectal; 2) testul de sânge ocult în fecale; 3) sigmoidoscopia; 4) irigoscopia (examenul baritat intestinal); 5) colonoscopia [1]. Colonoscopia este metoda de referinţă care permite atât examinarea completă a mucoasei intestinale, cât şi depistarea precoce şi profilaxia cancerului prin biopsia tumorilor şi înlăturarea polipilor colonului, dar rămâne o metodă insuficientă [6].

Sunt necesare metode moleculare prin abordarea factorilor biologici de prognostic. Aici se includ atât markerii de încărcare tumorală şi conţinutul în ADN al celulelor tumorale, cât şi markerii moleculari descoperiţi prin tehnici moderne de genetică şi biologie moleculară odată cu elucidarea tumorigenezei colorectale. Dincolo de funcțiile sale benefice pentru gazdă, multiple dovezi sugerează că microflora intestinală este un factor cheie asociat cu carcinogeneza colonică. Multe studii clinice au raportat o perturbare a echilibrului intestinal microbian și o modificare în metabolomul fecal al pacienților cu CCR, sugerând utilizarea potențială a unui test bazat pe prezența microbienelor ca un instrument non-invaziv de diagnostic și de prognostic pentru screening-ul CCR.

Tumorigeneza cancerului colorectal

Genetic, cancerul colorectal reprezintă o boală complexă, iar modificările genetice sunt adesea asociate cu progresia de la leziunea premalignă (adenom) la adenocarcinomul invaziv. Secvența evenimentelor moleculare și genetice care conduce la transformarea polipilor adenomatoși la malignitate manifestă a fost caracterizată de Vogelstein și Fearon [7]. Modelul genetic al CCR propus de Vogelstein et al. (2008) sugerează că sunt multiple anomalii genetice acumulate de-a lungul timpului în perioada progresiei de la adenom la adenocarcinom. Evenimentul precoce este o mutație a genei APC (gena polipozei adenomatoase), care a fost descoperită la persoanele cu polipoză adenomatoasă familială (FAP). Proteina codificată de gena APC este importantă în activarea oncogenei c-myc și ciclinei D1, care conduce progresia la fenotipul malign [8]. Deși FAP este un sindrom ereditar rar, reprezentând doar aproximativ 1% din cazurile de cancer de colon, mutațiile APC sunt foarte frecvente în cazurile de cancer colorectal sporadic [9].

Genele interacționează reciproc epistic, iar mutațiile somatice multiple sunt adesea implicate în tumorigeneză. Studiile anterioare au arătat că combinațiile mai multor mutații decât una singură ar avea importanță în tumorigeneză [10]. De exemplu, mutațiile anumitor gene nu apar întâmplător, dar au tendința de a coexista la pacienții cu cancer [11]. Cancerul colorectal se dezvoltă prin acumularea secvențială a mutațiilor genelor, cum ar fi: APC, KRAS, PI3K și TP53 [12]. Cele mai multe modificări genetice ale cancerului influențează transducția semnalului, care se află sub reguli complicate [13]. Prin urmare, interacțiunea mutațiilor somatice multiple ar trebui investigată în rețeaua de reglare moleculară. Mutațiile asociate cancerului sunt adesea descoperite ca fiind implicate în diferite căi de semnalizare, astfel încât să putem deduce că acestea oferă efecte adiționale sau chiar sinergice asupra avantajului de creștere selectivă a cancerului [14]. Cu toate acestea, genele mutante într-un mod exclusiv sunt susceptibile de a fi implicate în aceeași cale de semnalizare. Acestea rareori conferă un avantaj semnificativ de creștere selectivă asupra cancerului datorită faptului că consecințele funcționale ale mutațiilor unice sau ale mutațiilor duble sunt similare [15, 16].

Markerii tumorali (markeri de încărcare tumorală)

Din multitudinea de markeri tumorali studiaţi în cancerul colorectal există o parte dintre antigenii oncofetali consideraţi cei mai importanţi pentru prognostic: ACE, CA 19-9, CA-242 şi CA-50.

Antigenul Carcino-Embrionar (ACE). Titrul seric crescut al ACE este detectat la aproximativ 50% dintre pacienţii cu tumori de sân, stomac, plămâni sau alte tumori solide, dar şi în ciroze, pancreatite, uremii, ulcere peptice, colite ulcerative etc [17]. ACE este crescut la 60-94% dintre pacienţii cu cancer colorectal avansat, metastatic, valori fals-negative fiind înregistrate la 24% dintre aceştia [18]. Există corelaţie între concentraţia serică preoperatorie a ACE şi masa tumorală, iar după rezecţia curativă nivelul ACE revine la normal în 6 săptămâni [19]. ACE este util în supravegherea pacienţilor şi detectarea recidivelor şi a metastazelor. Nivelul scăzut al ACE este indicator de terapie eficientă, iar creşterea nivelului ACE indică prezenţa bolii [20]. Lipsa de specificitate şi senzitivitate a făcut ca ACE să nu poată fi utilizat ca instrument de screening în depistarea cancerului colorectal [21].

Cancer Antigen 242. CA 242 este un marker tumoral recent descoperit, aflat în strânsă legătură cu tumorile colorectale maligne. Specificitatea acestuia crește în cazul pacienților cu cancer colorectal cu metastaze, în timp ce pentru diagnosticul precoce specificitatea marcherului este scăzută [22]. CA 242, un nou epitop carbohidrat care este exprimat de mucinele substanței Lewis a grupei sangvine, a fost desemnat ca având o înaltă senzitivitate în cancerul colorectal în comparație cu CA 19-9 sau CA 50, aducând informații clinice

prognostice adiționale comparativ cu cele date de folosirea doar a ACE [19].

Cancer Antigen 19-9. *CA 19-9* este un gangliozid a cărui sinteză este condiționată de prezența antigenelor de grup sanguin Lewis. Astfel, indivizii cu un grup sanguin relativ rar, negativ pentru antigenele Lewis (3-5% din populație), nu pot sintetiza CA 19-9 și acesta rămâne la valori foarte scăzute chiar dacă este prezentă o neoplazie. Studii recente demonstrează, că valorile crescute de CA 19-9 sunt întâlnite *30% din tumorile colorectale [23].*

Cancer Antigen 50. Este un antigen oncofetal carbohidrat aflat în strânsă legătură cu componenta mucinoasă tumorală, ale cărui valori crescute preoperatorii au o oarecare influență prognostică în cancerul colorectal, dar cu o mai mică senzitivitate decât CA 242 sau ACE [19].

Oncogenele

Mutațiile oncogenelor sunt considerate de către unii cercetători ca fiind principalul mecanism facilitator al transformării maligne. Mai multe oncogene au fost găsite ca fiind asociate cu dezvoltarea tumorilor canceroase colorectale, unele având și un rol prognostic dovedit [24].

Receptorii factorului epidermal de creştere (EGFR)(Erb-B1). Receptorul pentru factorul epidermal de creştere (EGFR – epidermal growth factor receptor, Erb-B1) are o activitate tirozin-kinazică, prin localizarea sa transmembranară traducând semnale către citoplasmă atunci când spațiul extracelular este ocupat de EGF sau alți liganzi. *Receptorul pentru EGFR* a fost raportat ca fiind supraexprimat la 49-82% din tumorile colorectale [25].

Mutațiile exonului 2 KRAS. Aproximativ 40% dintre cazurile de cancer colorectal sunt caracterizate prin mutații în codonii 12 şi 13 din exonul 2 al genei KRAS. Ca şi o proteină-G, oncogenele RAS produc semnale declanșatoare pentru proliferarea celulară, fiind intim implicate în ciclul celular [26].

Mutațiile genei BRAF V600E. Aproximativ 5-9% din cazurile de cancer colorectal sunt caracterizate printr-o mutație specifică în cadrul genei BRAF (V600E). Mutațiile BRAF sunt limitate la tumorile care nu au mutații în exonul 2 al genei KRAS (KRAS WT). În ciuda incertitudinii cu privire la rolul său ca marker predictiv, este clar că mutațiile BRAF sunt un marker prognostic puternic de evoluție negativă [27]. O analiză prospectivă a țesuturilor de la pacienții cu stadiul II și III de CCR a arătat că mutația BRAF este de prognostic negativ pentru supraviețuirea generală [28].
Supraexpresia genei HER2. HER2 este un membru al aceleiași familii de semnalizare a receptorilor kinazei ca EGFR și a fost vizat cu succes în cancerul de sân și colorectal. Gena HER2 este rar supraexprimată în cancerul colorectal (aproximativ în 3% per total), dar prevalența este mai mare în tumorile RAS/BRAF-tip sălbatic (raportat la 5-14%) [29].

Privită sumar, informația referitoare la rolul oncogenelor în cancerul colorectal este detaliată în tabelul I.

Tabelul I. Oncogenele și rolul acestora în cancerul colorectal [2]

Oncogena	Rolul	Prognosticul
RAS	semnalul proliferării celulare	mutațiile genei pot / nu pot fi un predictor al unui prognostic prost (studii contradictorii)
EGFR(Erb-B1)	activitate tirozin-kinazică	inhibitorii și anticorpii anti-EGFR sunt studiați ca posibili agenți terapeutici
ERB-B2	proliferarea celulelor stimulate de tirozin-kinază	creșterea expresiei poate fi un predictor al scurtării duratei de supraviețuire
TGFα	promotor al creșterii celulare	tumorile cu < 25% celule pozitive pentru TGFα au un prognostic mai prost decât cele cu > 25% celule pozitive (datele globale sunt totuși neclare)
TGF β-1	inhibă creșterea tumorală, dar stimulează proliferarea și migrația celulară mezenchimală	creșterea expresiei TGF β-1 seasociază cu tumorile din stadia avansate (studii limitate)

Genele de supresie tumorală

Reprezintă un grup de gene cu rol important în inhibarea tumorigenezei colorectale.**Gena p53**. Aceasta joacă un rol important în controlul ciclului celular și în apoptoză. Gena p53 defectă permite proliferarea celulelor anormale, ducând la cancer. Până la 50% din toate tumorile umane conțin mutații ale genei p53 [30]. Mutațiile genei p53 localizate pe cromozomul 17 sunt prezente în peste 50% din carcinoamele sporadice colorectale, reprezentând o etapă tardivă a tumorigenezei, având legătură cu replicarea ADN-ului alterat și progresia spre cancer a adenoamelor [31].

Instabilitatea microsateliţilor (microsatellite instability-MSI). Instabilitatea microsateliţilor (MSI) se referă la defectarea sistemului de „reparare a împerecherilor greşite" (mismatch repair – MMR), rezultând modificarea numărului de nucleotide mono-, bi-, tri-, şi tetraploide care se repetă în mod normal în genomul ADN (microsateliţi) sau în transcripţia proteinelor [32]. Tumorile cu instabilitate microsatelită (MSI) păstrează un numar intact de cromozomi, dar conține repetiții microsatelite, care variază în lungime datorită MMR și se crede că contribuie la etapele inițiale ale tumorigenezei la pacienții cu CCR. În prezent datele sunt limitate la valoarea prognostică și predictivă a fenotipului MSI în caz de boală metastatică [33].

Hipermetilarea ADN-ului. Metilarea ADN-ului din interiorul insulelor 5'-CpG poate inhiba expresia genică şi exprimarea unităţilor endogene repetitive. Scăderea metilării conduce la creşterea şanselor de rearanjamente, mutaţii genice şi instabilitate cromozomială. În colon metilarea aberantă a ADN-ului apare în mucoasa adiacentă tumorii. Hipermetilarea contribuie la etapele ulterioare ale carcinogenezei colonice prin metilarea simultană în gene specifice, care modifică căile oncogene. Hipermetilarea mai multor grupe de gene a fost depistată ca fenotipul metilator al insulelor CpG şi pare să definească un subgrup de cancer colorectal caracterizat distinct prin modificări clinice, morfologice, patologice şi moleculare. Metilarea ADN-ului mai multor promotori,

depistate în masele fecale și sânge, pot servi ca markeri pentru depistarea precoce a CCR [34].

Gena p27. Gena p27 – un inhibitor al ciclului celular care reglează progresia celulară din faza G1 în faza S, este o presupusă genă de supresie tumorală. Reglarea genei p27 în CCR rezultă în principal din activitatea anormală a proteolizei mediate de degradarea protosomală a ubicuitinei, fiind asociată în CCR cu un prognostic negativ. La 1,54% dintre pacienții cu CCR se determină mutația genei p27. Lipsa expresiei tumorale a p27 este găsită a fi un factor independent de prognostic semnificativ asociat cu creşterea de 2,53 ori a riscului de deces datorat cancerului, iar absenţa p27 în tumorile colorectale stadiile I-II face ca acestea să prezinte acelaşi risc ca tumorile din stadiul III [35].

În tabelul II sunt prezentate date privitor la genele de supresie tumorală, preponderent cu referire la cancerul colorectal.

Tabelul II. Genele de supresie tumorală şi rolul prognostic al acestora în cancerul colorectal [2]

Gena	Rolul	Prognosticul
p53	formarea promotorilor ciclului cellular care induc sau opresc apoptoza	mutaţiile p53 sunt asociate cu recurenţele şi diminuarea duratei de supravieţuire
p27	reglează progresia fazei G1-S	absenţa p27 pentru tumorile din stadiul I şi II face ca acestea să aibă acelaşi prognostic ca cele din stadiul III
MSI (microsatellite instability)	sistemul de reparare a defectelor ADN	pentru HNPCC tumorile MSI+ au o creştere demonstrată a perioadei asimptomatice („disease-free”) ca şi a supravieţuirii globale; rol în răspunsul la chimioterapie
HipermetilareaAND	metilarea promotorilor CpG inhibă exprimarea genelor repetitive; poate inhiba genele de supresie tumorală	poate avea un rol complementar împreună cu alţi markeri moleculari (de ex.: MSI)

Markerii microbieni fecali

Anumite specii bacteriene, precum *Parvimonas micra*, *Solobacterium moorei* și *Clostridium hathewayi*, sunt depistate în cantitate mare în fecalele pacienților cu stadii timpurii de CCR, în timp ce prezența altor specii bacteriene, cum ar fi: *Bacteroides clarus* și *Roseburia intestinalis* este redusă semnificativ [36]. De asemenea, *Fusobacterium nucleatum* potențează tumorigeneza intestinală prin recrutarea celulelor imune și prin activarea beta-cateninei. Au fost determinate corelații între valoarea crescută a anumitor bacterii în masele fecale, fapt confirmat prin nivelul seric crescut al markerilor de încărcare tumorală și conținutul în ADN, ARN al celulelor tumorale, cât și markerii tumorali specifici, cu prezența sau riscul crescut de CCR [37].

Screening-ul metabolomului fecal este o procedură promițătoare non-invazivă utilă în obținerea unei amprente metabolice unice pentru a diagnostica sau a determina prognosticul bolnavilor cu CCR. În 2009 Bezabeh și colaboratorii au utilizat 1H RMN pentru a detecta neoplazia colorectală în 111 probe fecale ale bolnavilor de CCR și le-au comparat cu 412 probe- control ale persoanelor sănătoase [38]. Profilul metabolic bazat pe RMN al probelor fecale de la pacienți cu CCR și persoane sănătoase a fost capabil să identifice potențiali markeri de diagnostic, cum ar fi SCFA (acetat și butirat) și aminoacizi (prolină și cisteină) [38, 39]. Phua și colaboratorii (2014) au evaluat o cohortă mică și au identificat trei markeri specifici (fructoză, acid linoleic și acid nicotinic) care s-au găsit în cantități mai mici în metabolomul volatil fecal al pacienților cu CRC decât în cazul subiecților sănătoși [40]. Batty și colab (2015) au propus utilizarea spectrometriei de masă ale tubului cu flux de ioni selectat (SIFT-MS) pentru a clasifica 62 de probe fecale umane cu un rezultat pozitiv pe FOBT. Într-adevăr, metoda propusă a arătat o departajare corectă de 75% între eșantioanele CRC și probele cu risc scăzut [41]. Mai recent, Sinha și colab (2016) au stabilit o corelație între agenți microbieni și metaboliți prin analiza probelor fecale liofilizate ale 42 de pacienți cu CRC și 89 de pacienți sănătoși folosind HPLC-GC/MS-MS. Autorii au raportat că CRC a fost asociat independent cu nivele scăzute de *Clostridia*, *Lachnospiraceae*, *p-aminobenzoat* și *linoleat conjugat*, însă cu nivele crescute de *Fusobacterium, Porphyromonas*, *p-hidroxi-benzaldehidă* și *palmitoiil-sfingomielină* [42].

Concluzii

Datele relatate în acest review confirmă rolul markerilor biologici, microbieni de prognostic în depistarea precoce a cancerului colorectal. Chiar dacă pentru studierea acestora sunt necesare tehnici moderne și costisitoare, markerii moleculari tumorali au un rol din ce în ce mai apreciat de către cercetători, atât în estimarea riscului de recidivă și diseminare neoplazică, cât și a ratei de răspuns la tratamentul adjuvant.

Potențialul de diagnostic al profilului metabolic a materiilor fecale este puternic susținut de mai multe studii, dar aceste tehnici analitice necesită proceduri standard pentru a obține date comparabile și robuste de înaltă calitate.

Markerii microbieni fecali pot oferi dovezi pentru abordări diagnostice, preventive și prognostice ale CCR. Cu toate acestea, sunt necesare studii clinice suplimentare care vor permite validarea acestor parametri pentru a îmbunătăți diagnosticul și managementul terapeutic al CCR.

Declaraţia de conflict de interese

Declar că nu mă aflu în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele şi informaţiile prezentate în articol.

Bibliografie:

1. Hotărîrea de Guvern cu privire la Programul național de control al cancerului pentru anii 2016-2025, http://old.ms.gov.md/files/screening.
2. Barbulescu M. (2007) Screeningul in CCR - Jurnalul de Chirurgie, Iasi, 2007, Vol.3, Nr. 1.
3. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures. Atlanta, Ga:American Cancer Society, 2006.
4. Belev N., Standardul Naţional al Procedurilor Operaţionale privind Screening-ul cancerului

colorectal, 2017.

5. Corman ML. Carcinoma of the Colon. Colon and Rectal Surgery. 5-th edition, 2005.

6. Ștepa S., Rusu P., Ciobanu M.,_Belev N. Aspecte epidemiologice ale cancerului colorectal în Republica Moldova, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2010. Numărul 4(27).

7. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell.1990. 61: 759-67.

8. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. Gastroenterol Clin North Am. 2008. 37:256.

9. Sameer AS, Nissar S, Fatima K. Mismatch repair pathway: molecules, functions, and role in colorectal carcinogenesis. Eur J Cancer Prev. 2010. 23: 246–57.

10. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011. 8: 68600

11. Zhao Y, Ando K, Oki E, Ikawa-Yoshida A, Ida S, Kimura Y, et al. Aberrations of BUBR1 and TP53 gene mutually associated with chromosomal instability in human colorectal cancer. Anticancer Res. 2014. 34: 5421–7.

12. Ryan SD, Britigan EM, Zasadil LM, Witte K, Audhya A, Roopra A, et al. Up-regulation of the mitotic checkpoint component Mad1 causes chromosomal instability and resistance to microtubule poisons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012. 109: E2205–14.

13. Tomonaga T, Matsushita K, Yamaguchi S, Oohashi T, Shimada H, Ochiai T, et al. Overexpression and mistargeting of centromere protein-A in human primary colorectal cancer. Cancer Res. 2003. 63: 3511–6.

14. Katayama H, Ota T, Jisaki F, Ueda Y, Tanaka T, Odashima S, et al. Mitotic kinase expression and colorectal cancer progression. J Natl Cancer Inst. 1999. 91:1160.

15. Ertych N, Stolz A, Stenzinger A, Weichert W, Kaulfuß S, Burfeind P, et al. Increased microtubule assembly rates influence chromosomal instability in colorectal cancer cells. Nat Cell Biol. 2014. 16: 779–91.

16. Plentz RR, Wiemann SU, Flemming P, Meier PN, Kubicka S, Kreipe H, et al. Telomere shortening of epithelial cells characterises the adenoma-carcinoma transition of human colorectal cancer. Gut. 2003. 52: 1304–7.

17. Corman ML. Carcinoma of the Colon. In: Corman ML, editors. Colon and Rectal Surgery. 5-th edition. 2006.

18. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, Tester DJ, Parc Y, Burgart LJ, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. Am J Hum Genet. 2001. 69: 780–90.

19. Engaras B, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H, Hafstrom L. CEA, CA 50 and CA 242 in patiesnts surviving colorectal cancer without recurrent disease. Eur J Surg Oncol. 2001. 27(1): 43-48.

20. Kahlenberg MS, Sullivan JM, Witmer DD, Petrelli NJ. Molecular prognostics in colorectal cancer. Surg Oncol. 2003. 12(3): 173-186.

21. Roselli M, Guadagni F, Martini F, Spila A, Mariotti S, D'Alessandro R, Aloe S, Gazzaniga PP, Basili S, Cosimelli M, Ferroni P. Association between serum carcinoembryonic antigen and endothelial cell adhesion molecules in colorectal cancer. Oncology. 2003. 65(2): 132-138.

22. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, Selves J, Gaub MP, Vescovo L, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. PLoS Med. 2013. 10: e1001453.

23. Coppedè F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014. 20: 9436.

24. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell. 2009. 136: 215–33.

25. Takahashi M, Cuatrecasas M, Balaguer F, Hur K, Toiyama Y, Castells A, et al. The clinical significance of MiR-148a as a predictive biomarker in patients with advanced colorectal cancer. PloS One. 2012. 7: e46684.

26. Rosty C, Young JP, Walsh MD, Clendenning M, Walters RJ, Pearson S, et al. Colorectal carcinomas with KRAS mutation are associated with distinctive morphological and molecular features. Mod Pathol. 2013. 26: 825–34.

27. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, Cheung A, Haigis MC, Glickman JN, et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. Nat Genet. 2008. 40: 600–8.

28. Samuels Y, Velculescu VE. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. Cell Cycle. 2004. 3: 1221–4.

29. Roger L, Jones RE, Heppel NH, Williams GT, Sampson JR, Baird DM. Extensive telomere erosion in the initiation of colorectal adenomas and its association with chromosomal instability. J Natl Cancer Inst. 2013. 105: 1202–11.

30. Di Minin G, Bellazzo A, Dal Ferro M, Chiaruttini G, Nuzzo S, Bicciato S, et al. Mutant p53 reprograms TNF signaling in cancer cells through interaction with the tumor suppressor DAB2IP. Mol Cell. 2014. 56: 617–29.

31. Zheng T, Wang J, Zhao Y, Zhang C, Lin M, Wang X, et al. Spliced MDM2 isoforms promote mutant p53 accumulation and gain-of-function in tumorigenesis. Nat Commun. 2013. 4: 2996.

32. Woodford-Richens KL, Rowan AJ, Gorman P,

Halford S, Bicknell DC, Wasan HS, et al. SMAD4 mutations in colorectal cancer probably occur before chromosomal instability, but after divergence of the microsatellite instability pathway. Proc Natl Acad Sci USA. 2001. 98: 9719–23.

33. Lipkin SM, Wang V, Jacoby R, Banerjee-Basu S, Baxevanis AD, Lynch HT, et al. MLH3: a DNA mismatch repair gene associated with mammalian microsatellite instability. Nat Genet. 2000. 24: 27–35.
34. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. Cancer Res. 1998. 58: 3455–60.
35. Kunkel TA, Erie DA. DNA mismatch repair. Annu Rev Biochem. 2005. 74: 68110
36. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2014. 64: 104-117.
37. Rees CJ, Bevan R. The National Health Service Bowel Cancer Screening Program: the early years. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. 7: 421-437.
38. Bezabeh T, Somorjai R, Dolenko B, Bryskina N, Levin B, Bernstein CN, Jeyarajah E, Steinhart AH, Rubin DT, Smith IC. Detecting colorectal cancer by 1H magnetic resonance spectroscopy of fecal extracts. NMR Biomed. 2009. 22: 593-600.
39. Monleón D, Morales JM, Barrasa A, López JA, Vázquez C, Celda B. Metabolite profiling of fecal water extracts from human colorectal cancer. NMR Biomed. 2009. 22: 342-348.
40. Phua LC, Chue XP, Koh PK, Cheah PY, Ho HK, Chan EC. Noninvasive fecal metabonomic detection of colorectal cancer. Cancer Biol Ther. 2014. 15: 389-397.
41. Batty CA, Cauchi M, Lourenço C, Hunter JO, Turner C. Use of the Analysis of the Volatile Faecal Metabolome in Screening for Colorectal Cancer. PLoS One. 2015. 10: e0130301.
42. Sinha R, Ahn J, Sampson JN, Shi J, Yu G, Xiong X, Hayes RB, Goedert JJ. Fecal Microbiota, Fecal Metabolome, and Colorectal Cancer Interrelations. PLoS One. 2016. 11: e0152126.